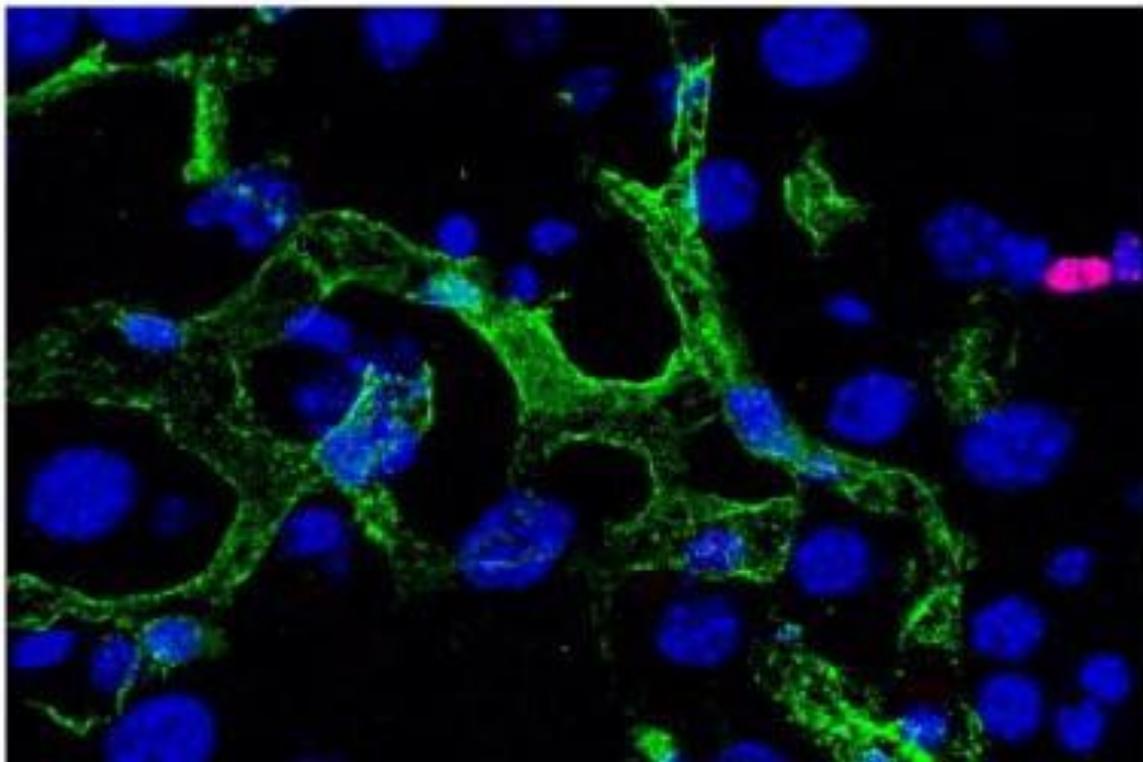


Paris, le 8 juin 2020

Information presse

Cibler les cellules sénescents sans les éliminer pour vivre plus longtemps en bonne santé



Les cellules sénescents au niveau du foie apparaissent en vert sur l'image. Dmitry Bulavin

Éliminer les cellules sénescents qui s'accumulent dans l'organisme est une stratégie thérapeutique considérée comme très prometteuse pour lutter contre le vieillissement. Les travaux d'une équipe menée par Dmitry Bulavin, chercheur Inserm à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur), viennent remettre en cause cette approche. Les chercheurs y montrent, sur la souris, qu'au niveau du foie les premières cellules sénescents apparaissent parmi une population de cellules hépatiques qui jouent un rôle majeur dans la détoxification de l'organisme. En étudiant les effets de l'élimination de ces cellules hépatiques sénescents, les chercheurs ont observé que celle-ci aggravait la détérioration des fonctions hépatiques davantage encore que le vieillissement. Leurs résultats publiés

dans le journal *Cell Metabolism* apportent ainsi de nouvelles pistes pour assurer une espérance de vie plus longue en bonne santé.

Le vieillissement est associé à la détérioration de nombreuses fonctions de l'organisme et à l'apparition de pathologies liées à l'âge. La vue, l'ouïe, la fonction musculaire, cardiaque ou rénale déclinent et le risque de cancer, de maladie cardiovasculaire ou encore de démence progresse régulièrement.

L'accumulation dans les tissus de cellules « sénescents » a par ailleurs été observée. Il s'agit de cellules incapables de se diviser, ayant perdu leur fonction, mais pouvant induire une inflammation et la production de résidus oxydés toxiques pour l'organisme. L'élimination de ces cellules sénescents de l'organisme pour réduire l'inflammation et restaurer le fonctionnement des tissus et organes est considérée comme une stratégie thérapeutique intéressante. Des médicaments dont le fonctionnement repose sur l'élimination des facteurs de survie des cellules sénescents (conduisant ainsi à leur mort) sont même en développement.

Néanmoins, avant de poursuivre le développement de ces stratégies thérapeutiques, Dmitry Bulavin, chercheur Inserm à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (IRCAN, Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur) et son équipe estiment qu'il est d'abord nécessaire de mieux comprendre l'émergence de ces cellules, leurs conséquences sur l'organisme et d'étudier si leur élimination n'aurait pas des effets néfastes inattendus.

Pour cela, les chercheurs ont développé des modèles de souris génétiquement modifiées qui permettent de suivre *in vivo* l'apparition et la localisation des cellules sénescents au cours du temps, en surveillant l'expression du gène p16, un marqueur de sénescence commun à tous les types cellulaires. Certains des modèles étudiés avaient aussi la capacité d'éliminer spontanément leurs cellules exprimant fortement p16.

Une fibrose à la place de la sénescence

Les chercheurs ont observé que les premières cellules sénescents apparaissent principalement et en grande quantité au niveau du foie et plus particulièrement au sein des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques situées à la surface de l'organe. Ces cellules jouent un rôle majeur dans la détoxification de l'organisme, permettant le passage de « déchets » moléculaires du sang vers le foie où ils sont dégradés puis éliminés. *« Au départ, la sénescence n'entraîne pas de conséquence sur l'activité de filtrage qui continue à fonctionner correctement. Mais avec le temps, cette fonction diminue et des résidus toxiques induisant du stress oxydatif commencent à s'accumuler dans l'organisme. Ce mécanisme qui survient précocement pourrait être un déclencheur du vieillissement et de l'apparition des maladies liées à l'âge. Nous nous sommes donc focalisés sur ce tissu pour étudier l'impact de l'élimination spontanée des cellules sénescents dans notre modèle animal »*, explique Dmitry Bulavin.

L'équipe de recherche a observé que les souris dont les cellules hépatiques sénescents étaient éliminées se portaient globalement moins bien que les autres. Elles présentaient non seulement un défaut de plaquettes sanguines prédictif de mortalité précoce, mais aussi des fibroses hépatiques (tissu cicatriciel au niveau du foie) apparaissant avec la destruction des cellules sénescents. *« Il s'agit d'un mécanisme de réparation nocif pour les tissus qui détériore encore plus rapidement sa fonction que l'apparition progressive de ces cellules sénescents »*, explique Dmitry Bulavin. Selon lui, l'élimination de l'ensemble des cellules sénescents n'est donc pas la solution. *« Nous devons à la place, trouver des moyens de retarder l'effet de la sénescence. De précédents travaux ont montré que cette dernière se caractérise par des marques épigénétiques, des modifications chimiques altérant le fonctionnement de l'ADN, mais pas sa séquence. Elles empêchent l'expression de nombreux*

gènes. Avec mon équipe, nous allons désormais explorer une piste qui semble prometteuse : reprogrammer les cellules sénescents pour leur faire perdre leur caractère sénescents et les rendre à nouveau fonctionnelles », conclut-il.

Sources

Defined p16^{High} Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan

Laurent Grosse^{1,4}, Nicole Wagner^{2,4}, Alexander Emelyanov¹, Clement Molina¹, Sandra Lacas-Gervais³, Kay Dietrich Wagner² Dmitry V. Bulavin^{1,5}

1 Institute for Research on Cancer and Aging of Nice (IRCAN), INSERM, Université Côte d'Azur, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Nice, France

2 Université Côte d'Azur, INSERM, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institute of Biology Valrose, Nice, France

3 Electron Microscopy Facility, Centre Commun de Microscopie Appliquée, CCMA, Université Côte d'Azur, UCA, Nice, France

Cell Metabolism, Juin 2020

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.002>

Contact chercheur

Dmitry Bulavin

Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement

dmitry.bulavin@inserm.fr (Interviews possibles en anglais)

Tel : 04 93 37 76 99

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)